

## REVISÃO DA LITERATURA

# *Ginkgo biloba* e memória: mito ou realidade?

Orestes V. Forlenza<sup>1</sup>

Recebido: 17/12/2003 Aceito: 17/12/2003

## RESUMO

O uso dos extratos de *Ginkgo biloba* para tratamento e prevenção de afecções relacionadas ao envelhecimento e, particularmente, de transtornos da memória baseia-se em práticas médicas ancestrais e estende-se largamente nos dias de hoje. Contudo, a literatura médica carece de estudos sistemáticos sobre a eficácia de seus princípios ativos no tratamento das demências e da doença de Alzheimer. Em virtude do uso muitas vezes indiscriminado desses produtos, além da falta de um controle adequado sobre sua produção e comercialização, a prescrição da *Ginkgo biloba* nos transtornos de memória foi questionada nos últimos anos pelos seguidores da boa prática clínica. O presente estudo revê criticamente a literatura médica relevante ao emprego dessas substâncias na doença de Alzheimer e outros transtornos da memória, bem como os subsídios científicos para os supostos efeitos neuroprotetores da *Ginkgo biloba*.

Unitermos: *Ginkgo biloba*; EGb761; Memória; Demência; Doença de Alzheimer.

## ABSTRACT

***Ginkgo biloba* and memory: myth or reality?**

*Ginkgo biloba* extracts are largely prescribed in many countries for the treatment of ageing and memory-related problems, and have long been used in China as a traditional medicine for various disorders of health. However, there is still controversy on the alleged efficacy of *Ginkgo biloba* for the treatment of dementia and Alzheimer's disease. There is a paucity of clinical studies conducted with methodological adequacy. Preliminary clinical trials have rejected the benefits of *Ginkgo biloba* on moderate and severe dementia. However, more recent and current studies focus on its putative neuro-protective effects, being more beneficial in mild cognitive impairment and in early stages of Alzheimer's disease. The present review addresses the potential benefits of *Ginkgo biloba* in memory disorders and dementia, in the light of the neurobiological bases of its protective effect.

Keywords: *Ginkgo biloba*, EGb761; Memory; Dementia; Alzheimer's disease.

## Introdução

Nativa da Coreia, China e Japão, a *Ginkgo biloba* (Gb) é uma árvore que chega a 40 metros de altura e pode viver 4 mil anos, tendo sido considerada por Charles Darwin um “fóssil vivo”. Sua longevidade deve-se à grande capacidade de suportar insultos tóxicos e à resistência a infecções. Extratos das folhas de Gb encontram-se na farmacopéia chinesa antiga e atual para o tratamento de disfunções cardiopulmonares, bem

como para promover a longevidade. Na Europa (particularmente França e Alemanha) e nos Estados Unidos, os extratos de Gb figuram entre os produtos botânicos mais comercializados, embora nem sempre sob a fiscalização de agências reguladoras. As indicações mais comuns são o tratamento e a prevenção das condições médicas relacionadas ao envelhecimento, em particular para melhorar a memória e as funções cognitivas correlatas, bem como no tratamento de labirintopatias (zumbidos e vertigens) e cefaléias (Luo, 2001).

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra, Mestre e Doutor em Medicina pela FMUSP. Pesquisador do Laboratório de Neurociências – LIM 27.

Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP.

Endereço para correspondência:

Rua João Moura, 647 – conj. 114

CEP 5412-911 – São Paulo, SP

E-mail: [forlenza@usp.br](mailto:forlenza@usp.br)

## Princípios ativos

O extrato de Gb, denominado EGb761, contém porcentagens específicas de glicosídeos de ginkgoflavonas (24%) e terpenóides (6%), entre estes últimos os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J (Kleijnen e Knipschild, 1992). A ação combinada dos diferentes princípios ativos presentes no extrato promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral pela vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos (Birks et al., 2002). O ginkgolídeo B é antagonista do receptor do fator ativador de plaquetas (PAF), daí suas propriedades de antiagregação plaquetária (Luo, 2001). Além disso, o EGb761 também exerce ações neuroprotetoras e antiapoptóticas, demonstradas por estudos laboratoriais e com animais (veja adiante). Contudo, os benefícios à saúde humana, em particular sobre a cognição, não foram totalmente estabelecidos.

## Neuroproteção

Três efeitos biológicos, consistentemente demonstrados *in vitro*, sustentam os possíveis benefícios da Gb na fisiopatologia da doença de Alzheimer e outras demências: a prevenção da neurotoxicidade pelo  $\beta$ -amilóide, a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra danos oxidativos. O EGb761 mostrou-se capaz de inibir a formação e a agregação de  $\beta$ -amilóide em células de neuroblastoma geneticamente modificadas, expressando duplamente as mutações APP695 e PS1 (swe/ $\Delta$ 9) (Luo et al., 2002). Os bilobalídeos protegeram neurônios contra o estresse oxidativo e bloquearam mecanismos de apoptose em seus estágios iniciais, atenuando os efeitos da caspase-3, Bax, p53 e c-Myc em células PC12 expostas a estímulos proapoptóticos (Zhou e Zhu, 2000). Além disso, o antagonismo dos bilobalídeos sobre a sinalização do PAF também inibiu cascatas apoptóticas dependentes da ativação da proteína quinase C, guardando semelhanças com a ação do fator de crescimento neuronal (Luo, 2001). Finalmente, o EGb761 mostrou-se capaz de melhorar a peroxidação lipídica, atenuando a oxidação da glutatona e os danos oxidantes subsequentes para o DNA mitocondrial (Sastre et al., 2000).

## Efeitos sobre a cognição em voluntários saudáveis

Os efeitos da Gb sobre a cognição normal foram avaliados por alguns estudos controlados em amostras com adultos jovens e idosos. O uso de 180 mg/dia de

EGb761 durante 6 semanas em 48 adultos com mais de 55 anos associou-se à melhora objetiva na velocidade de processamento cognitivo, além de uma impressão subjetiva de melhora das habilidades gerais de memória (Mix e Crews, 2000). Com os mesmos parâmetros de dosagem e tempo de tratamento, em amostra de 262 voluntários idosos, observou-se um melhor desempenho no grupo tratado com EGb761 em relação aos controles em testes de memória e reconhecimento (Mix e Crews, 2002). Doses agudas de Gb foram associadas a melhor desempenho da memória operacional em voluntários de 30 a 59 anos (Rigney et al., 1999) e melhora da atenção e da memória em adultos jovens (Kennedy et al., 2000).

## Estudos clínicos na doença de Alzheimer

A inconstância dos achados dos estudos clínicos que avaliaram a eficácia da Gb em transtornos demenciais tem sido interpretada com base em limitações metodológicas e também na gravidade da demência das amostras selecionadas. A partir da constatação de ineficácia da Gb na demência grave, o foco dos estudos mais recentes voltou-se para os estágios iniciais da DA. Estudo multicêntrico conduzido por Le Bars et al. (1997) sugeriu que o tratamento com EGb761 (120 mg/dia) por 52 semanas proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis pelo ADAS-Cog, em pacientes com demência de Alzheimer e vascular em graus variáveis de severidade clínica. Mais recentemente, os mesmos autores propuseram que as mudanças mais significativas em relação à linha basal ocorrem nos pacientes com deficiências cognitivas muito leves ou leves (Le Bars et al., 2002).

Estudo de meta-análise recente realizado por Birks et al. (2002) avaliou os trabalhos relevantes sobre a eficácia e a tolerabilidade da Gb no comprometimento cognitivo e na demência. Foram incluídos os ensaios clínicos realizados até junho de 2002 sob condições metodológicas adequadas, isto é, estudos duplo-cegos, controlados, randomizados e sem variáveis de confusão. Em geral, não são observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Gb e placebo no que diz respeito aos eventos adversos. Quanto à eficácia da Gb, assumindo-se a impressão clínica global (CGI) como parâmetro dicotômico (aqueles que apresentaram melhora em comparação àqueles que permaneceram inalterados ou pioraram), conclui-se que existem benefícios associados ao uso de Gb em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas ( $p < 0,0001$ ), ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas ( $p = 0,02$ ). Parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor também apontam a superioridade da Gb em

relação ao placebo nas duas faixas de dosagem após 12, 24 e 52 semanas. Os autores concluem que a Gb é uma droga aparentemente segura e sem efeitos adversos significativos em comparação ao placebo e que existem evidências de que a Gb pode proporcionar algum benefício cognitivo e funcional. Entretanto, alguns estudos metodologicamente adequados apresentaram resultados inconsistentes, questionando a indicação da Gb no tratamento dos transtornos cognitivos (Birks et al., 2002).

Encontra-se em andamento um estudo multicêntrico internacional (França e Estados Unidos) com duração prevista para 5 anos, com os objetivos de (1) avaliar o efeito do EGb761 (240 mg/dia) na prevenção de demência do tipo Alzheimer, a partir de uma coorte de 2.800 indivíduos cognitivamente normais com idade igual ou superior a 75 anos (oito centros na França), e (2) avaliar a taxa de conversão para demência em 3.000 indivíduos não-demenciados, com ou sem queixas de memória (quatro centros nos EUA). Um outro estudo, em andamento nos Estados Unidos, tem como objetivo avaliar a segurança e a ação preventiva do extrato de Gb sobre a cognição de indivíduos muito idosos. Trata-se de estudo randomizado, placebo-controlado (fase III), com amostra de 200 indivíduos com 85 anos ou mais, cognitivamente preservados. Os voluntários serão seguidos por 42 meses com instrumentos de avaliação neuropsicológica, visando à detecção da conversão entre normalidade e comprometimento cognitivo leve ("MCI"). Os voluntários também serão submetidos a volumetria cerebral por ressonância magnética e análises bioquímicas de marcadores de estresse oxidativo em sangue periférico (Kaye J, Oregon Health Sciences University/Neurology, National Center for Complementary and Alternative Medicine, NCCAM). Um outro estudo em andamento (fase IV) visa avaliar os benefícios da terapia combinada Gb mais donepezil no tratamento do comprometimento cognitivo leve (MCI) em pacientes com 65 anos ou mais, também seguidos com imagens de ressonância magnética e PET (Schultz SK, University of Iowa Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health, NIMH).

Concluídas essas pesquisas, teremos sem dúvida contribuições relevantes sobre a aplicação da Gb nos transtornos cognitivos e em seu possível efeito modificador da doença.

## Referências bibliográficas

1. LUO, Y. – *Ginkgo biloba* neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 3(4): 401-7, 2001.
2. KLEINEN, J.; KNIPSCHILD, P. – *Ginkgo biloba*. *Lancet* 340(8828): 1136-9, 1992.
3. BIRKS, J.; GRIMLEY, EV.; VAN DONGEN M. – *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: Cochrane Library (ISSN 1464-780X). Cochrane Database Syst Rev (4): CD003120, 2002.
4. LUO, Y.; SMITH, J.V.; PARAMASIVAM, V.; BURDICK, A.; CURRY, K.J.; BUFORD, J.P.; KHAN, I.; NETZER, W.J.; XU, H.; BUTKO, P. – Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the *Ginkgo biloba* extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(19): 12197-202, 2002.
5. ZHOU, L.J.; ZHU X.Z. – Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J Pharmacol Exp Ther* 293(3):982-8, 2000.
6. SASTRE, J.; PALLARDO, F.V.; VINA, J. – Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 49(5): 427-35, 2000.
7. MIX, J.A.; CREWS Jr., W.D. – An examination of the efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med* 6(3): 2000: 219-29.
8. MIX, J.A.; CREWS Jr., W.D. – A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 17(6): 267-77, 2000.
9. RIGNEY, U.; KIMBER, S.; HINDMARCH, I. – The effects of acute doses of standardized *Ginkgo biloba* extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 13(5): 408-15, 1999.
10. KENNEDY, D.O.; SCHOLEY, A.B.; WESNES, K.A. – The dose-dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 151(4): 416-23, 2000.
11. LE BARS, P.L.; KATZ, M.M.; BERMAN, N.; ITIL, T.M. FREEDMAN A.M.; Schatzberg, A.F. – A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 278(16): 1327-32, 1997.
12. LE BARS, P.L.; VELASCO, F.M.; FERGUSON, J.M.; DESSAIN, E.C.; KIESER, M.; HOERR, R. – Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 45(1): 19-26, 2002.